

**Prilog II.**  
**Znanstveni zaključci**

## Znanstveni zaključci

Injekcija etopozid fosfata izdaje se u obliku nepirogenog liofiliziranog praška namijenjenoga za rekonstituciju ili razrjeđivanje s kompatibilnim parenteralnim sredstvom prije intravenozne (IV) primjene i dostupna je u jednodoznoj sterilnoj bočici koja sadrži 114 mg etopozid fosfata (što odgovara količini od 100 mg etopozida) i farmaceutskoj višedoznoj bočici koja sadrži 1140 mg etopozid fosfata (što odgovara količini od 1000 mg etopozida) (samo u Njemačkoj).

Lijek Etopophos sadržava etopozid fosfat, prolijek etopozida koji se in vivo brzo pretvara u etopozid. Etopozid je polusintetički derivat podofilotoksina koji raskida dvolančanu DNK interakcijom s DNK-topoizomerazom tipa II ili stvarajući slobodne radikale. Etopozid se primjenjuje za liječenje raznih neoplastičnih bolesti. Prvi je put odobren u Švedskoj 12. travnja 1996. Lijek Etopophos trenutačno je odobren u Njemačkoj, Francuskoj, Švedskoj i Ujedinjenoj Kraljevini.

Lijek Etopophos i srodni lijekovi uvršteni su na popis lijekova za usklađivanje sažetaka opisa svojstava lijeka (SmPC), koji sastavlja Koordinacijska grupa za postupak međusobnog priznavanja i decentralizirani postupak za humane lijekove (CMDh), u skladu s člankom 30. stavkom 2. Direktive 2001/83/EZ.

Zbog različitih odluka na nacionalnoj razini koje su donijele države članice u pogledu odobrenja za ovaj proizvod, Europska je komisija 14. listopada 2015. obavijestila CHMP / Europsku agenciju za lijekove o pokretanju službenog postupka upućivanja za lijek Etopophos i srodne lijekove u skladu s člankom 30. Direktive 2001/83/EZ kako bi se uskladile razlike među nacionalnim odobrenjima u pogledu informacija o lijeku, s ciljem usklađenosti tih informacija na cijelom području EU-a.

## Cjelokupan sažetak znanstvene ocjene CHMP-a

Revidirane indikacije iz dijela 4.1. sažetka opisa svojstava lijeka (SmPC) su:

- rak testisa: prva linija, ponovljeni ili refraktorni rak testisa
- rak pluća malih stanica
- Hodgkinov limfom
- ne-Hodgkinov limfom
- akutna mijeloična leukemija
- gestacijska trofoblastična neoplazija
- rak jajnika: ne-epitelijalni karcinom jajnika i rak jajnika otporan na platinu / refraktorni epitelijalni karcinom jajnika

Indikacije za pedijatrijsku populaciju usuglašene su za sljedeće indikacije:

- Hodgkinov limfom
- ne-Hodgkinov limfom
- akutna mijeloična leukemija

U pogledu dijela 4.2. SmPC-a „Doziranje i način primjene“, doze su usklađene za sve indikacije i populacije bolesnika, odrasle i pedijatrijske.

Preporučena doza za odrasle bolesnike iznosi od 50 do 100 mg/m<sup>2</sup>/dan od 1. do 5. dana u skladu s postojećim smjernicama kliničke prakse, međutim kada se primjenjuje kroz tri dana (npr. 1., 3. i 5.

dan) dnevna doza koja se najčešće primjenjuje može biti 100 do 120 mg/m<sup>2</sup> svakih 3 do 4 tjedna u kombinaciji s drugim lijekovima koji su odobreni za liječenje te bolesti.

Kod pedijatrijskih bolesnika kojima je dijagnosticiran Hodgkinov limfom, ne-Hodgkinov limfom ili akutna mijeloična leukemija, CHMP preporučuje primjenu lijeka u rasponu od 75 do 150 mg/m<sup>2</sup>/dan kroz 2 do 5 dana u kombinaciji s drugim antineoplastičnim lijekovima, što potkrijepljuju ispitivanja koja su provela velika međunarodna udruženja, kao što su Njemačko društvo za pedijatrijsku onkologiju i hematološku Hodgkinovu bolest, Udruženje za djecu oboljelu od raka, Europska organizacija za istraživanje i liječenje raka, Udruženje za djecu oboljelu od leukemije. Međutim, plan liječenja te doziranje i način primjene kod pedijatrijskih bolesnika potrebno je uskladiti s lokalnim standardima zdravstvene zaštite.

Kod bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega, CHMP se složio da se ne preporučuje smanjenje doze ako je klirens kreatinina > 50 mL/min što je potkrijepljeno u dostupnoj literaturi<sup>1</sup>[2][3][4][5]. Kod oštećene funkcije bubrega (klirens kreatinina (CrCl) 15-50 mL/min) preporučuje se smanjenje doze za 25 %. Podnositelj zahtjeva također je raspravljao o smanjenju doze za bolesnike u terminalnoj fazi bolesti bubrega (CrCl < 15 mL/min). Podatci iz literature za bolesnike s CrCl-om manjim od 15 mL/min i na dijalizi, jasno sugeriraju dodatno smanjenje doze prema reviziji koju su izradili Inoue i suradnici. (2004.)<sup>[6]</sup>. Na to se već poziva upozorenje u dijelu 4.2. SmPC-a.

Preosjetljivost je dodana kao kontraindikacija u dio 4.3. SmPC-a u skladu sa smjernicama o SmPC-u. S obzirom na to da etopozid vrlo često ima imunosupresivno djelovanje, istodobna primjena živih cjepiva dodana je kao kontraindikacija, što je u skladu sa smjernicama o SmPC-u. Konačno, dojenje je također uneseno kao kontraindikacija upućivanjem na dio 4.6. SmPC-a u kojem je dojenje detaljno opisano.

Sljedeća posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi usklađeni su u dijelu 4.4., u koji su već bili uvršteni u nekim ili većini nacionalnih SmPC-ova: mijelosupresija, sekundarna leukemija, preosjetljivost, reakcija na mjestu primjene injekcije, niska razina serumskog albumina, oštećena funkcija bubrega i jetre, sindrom lize tumora i mutageni potencijal.

U dijelu 4.5. SmPC-a interakcije koje su zabilježene u većini postojećih nacionalnih SmPC-a zadržane su i u usklađenom tekstu.

U pogledu plodnosti, trudnoće i dojenja, u dio 4.6. SmPC-a uvrštene su informacije koje se odnose na žene u reproduktivnoj dobi u pogledu kontracepcije kod muškaraca i žena. Dio o trudnoći revidiran je u skladu s odgovarajućom smjernicom<sup>[7]</sup>. U pogledu dojenja, dodana je informacija o činjenici da se etopozid izlučuje u mlijeko (Thomas W. Hale: Lijekovi i majčino mlijeko). Tekst je izmijenjen s obzirom na činjenicu da dojilje mogu zamijeniti dojenje mliječnim pripravcima pri hranjenju svog djeteta. CHMP je također napomenuo da etopozid može smanjiti plodnost kod muškaraca. U ovaj dio uvršten je tekst o razmatranju mogućnosti čuvanja sperme.

U ostale dijelove sažetka opisa svojstava lijeka unesene su manje izmjene. Izmjene sažetka opisa svojstava lijeka dosljedno su se odražavale u označivanju gdje je to bitno, međutim, sadržaj većine

<sup>1</sup> Kreusser W., Herrmann R., Tschope W., et al. Nephrological complications of cancer therapy. *Contr Nephrol.* 1982. (33): 223-238.

<sup>2</sup> Arbusk S.G., Douglass H.O., Crom W.R. et al. Etoposide Pharmacokinetics in Patients With Normal and Abnormal Organ Function. *Journal of Clinical Oncology* 1986.; 4(11): 1690-1695

<sup>3</sup> Toffoli G., Corona G., Basso B. et al. Pharmacokinetic Optimisation of Treatment with Oral Etoposide. *Clin Pharmacokinet* 2004.; 43 (7): 441-446

<sup>4</sup> Kintzel P.E., Dorr R.T. Anticancer drug reanal toxicity and elimination: dosing guidelines for altered renal function. *Cancer Treatment Reviews* 1995.; 21: 33-64.

<sup>5</sup> Fissell WH, IV, Earl M. Pharmacokinetics of Anti-cancer Chemotherapy in Renal Insufficiency and Dialysis. *Renal Disease in Cancer Patients* 2014, Chapter 15, pp.251-269.

<sup>6</sup> Inoue, A. et al, Pharmacokinetic analysis of combination chemotherapy with carboplatin and etoposide in small-cell lung cancer patients undergoing hemodialysis. *Ann. Oncol.* 15, 51–54 (2004.).]

<sup>7</sup> Guideline on risk assessment of medicinal products on human reproduction and lactation: from data to labelling – Appendix 3 (EMA/CHMP/203927/2005).

dijelova određivao se na nacionalnoj razini. Izmjene sažetka opisa svojstava lijeka koje su bitne za korisnike navedene su i u uputi o lijeku te ih je podržao CHMP.

### **Razlozi za mišljenje CHMP-a**

Budući da:

- Područje primjene upućivanja bilo je usklađivanje informacija o lijeku.
- Informacije o lijeku koje je predložio nositelj odobrenja ocijenjene su na temelju dostavljene dokumentacije i znanstvene rasprave unutar Odbora.
- Odbor je razmotrio upućivanje u skladu s člankom 30. Direktive 2001/83/EZ.
- Odbor je u obzir uzeo utvrđene razlike u prijavi za lijek Etopophos i srodne lijekove, kao i u preostalim dijelovima informacija o lijeku.
- Odbor je ponovno pregledao sve podatke koje je u prilog predloženog usklađenja informacija o lijeku dostavio nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet.
- Odbor se usuglasio oko usklađenih informacija o lijeku za lijek Etopophos i srodne lijekove.

CHMP je preporučio izmjene uvjeta za izdavanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet, za koje su informacije o lijeku utvrđene u Prilogu III. za lijek Etopophos i srodne lijekove (vidjeti Prilog I.).

CHMP slijedom toga zaključuje da omjer koristi i rizika za lijek Etopophos ostaje povoljan pod uvjetom da se u informacije o lijeku unesu dogovorene izmjene.